

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 658 420

②1 N° d'enregistrement national : 90 02373

⑤1 Int Cl⁸ : A 61 K 35/78, 9/72; C 07 H 15/24

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 19.02.90.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 23.08.91 Bulletin 91/34.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : GAUDEAU Claude — FR et
GOUTHIÈRE Laurent — FR.

⑦2 Inventeur(s) : GAUDEAU Claude et GOUTHIÈRE
Laurent.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Médicaments à base d'Atractylis Gummifera et variétés Alba, Lyrata, Ovata, Humilis, Cancellata et leurs dérivés dans le traitement des pathologies cancéreuses de pathologies inflammatoires et pathologies immuno-dépressives.

⑤7 Médicaments à base d'Atractylis Gummifera et variétés Alba, Lyrata, Ovata, Humilis, Cancellata et de leurs dérivés, dans le traitement de pathologies cancéreuses, de pathologies inflammatoires et pathologies immuno-dépressives.

FR 2 658 420 - A1



L'invention concerne, à titre de médicament nouveau, les extraits aqueux ou hydro-alcooliques de la plante connue sous les noms d'Atractylis gummifera L., Atractylis alba, Atractylis lyrata S.Z., Atractylis ovata T., Atractylis humilis L., Atractylis cancellata L., plante de la famille des Composées, d'origines respectives Afrique, Chine, Corée, Europe.

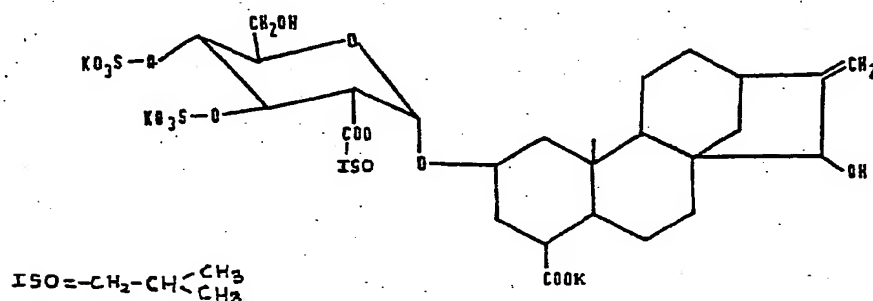
A- Caractères physico-chimiques :

L'extrait très hydrophile se présente sous la forme d'une masse brunâtre à odeur acre, dont le ph est très voisin de 7.

L'extrait très soluble dans l'eau est insoluble dans le chloroforme, le benzène et la plupart des solvants.

L'hydrolyse par voie acide donne une molécule de d-glucose, une molécule d'acide iso-valérique, une génine l'Atractyligénine à noyau perhydrophénantrène.

L'extraction (voir tableau ci-contre) à pression réduite et à chaud par l'acétone et propanol puis le chloroforme et éther de pétrole conduit à un précipité abondant, la solubilisation dans l'alcool puis la cristallisation conduit au iso-carboxy-atractyloside sous forme de sel, de formule brute $C_{29} H_{43} O_{19} S_3 K_3, H_2O$, de formule développée :



Le point de fusion se situe entre 175 et 178 °C.

B- Préparation des extraits :

Les rhizome triés, séchés au soleil et exempts de moisissures, sont traités à l'ébullition dans l'eau pour l'extrait aqueux pendant une heure environ, puis le jus est filtré et concentré par évaporation.

Pour l'extrait alcoolique, la température ne doit pas excéder 42° C, et il ne doit pas avoir plus de 30% d'alcool.

On peut également préparer des extraits aqueux et alcooliques à partir de plantes fraîches.

La composition de l'extrait composé est la suivante :

- Panax Ginseng C.A.Mey (Ginseng de Chine) 15%
- Atractylis ovata Thumb 25%
- Zinziber (Gingembre) 35%
- Glycyrrhiza glabra Linné (Réglisse).....25%

Il est peut être utilisé sous forme d'extrait sec, de soluté aqueux ou alcoolique.

C- Propriétés pharmacologiques :

I- Toxicité

a) Les tests de cyto-toxicité de l'extrait aqueux, de l'extrait alcoolique et de l'extrait composé à partir d'Atractylis alba sont négatifs. Les tests sont effectués sur des fibroblastes d'embryon de poulets, cultivés dans une solution saline de Hank :

L'extrait dilué est ajouté à la suspension cellulaire pour constituer 10% en masse de la culture cellulaire totale

Le test révèle l'absence de toute cyto-toxicité même en présence de l'extrait non dilué.

b) Les test de toxicité aiguë de l'extrait aqueux, de l'extrait alcoolique et de l'extrait composé ont montré suivant le protocole suivant :

Pour la variété gummifera chez le rat par :

- voie intra-péritonéale une dose létale 50 de 2,9 mg/kg.
- voie sous-cutanée une dose létale 50 de 5,3mg/Kg
- per os une dose létale de 350mg/Kg

Soit pour une homme de 70 kg une dose létale de :

- 203 mg par voie intra-péritonéale
- 371 mg par voie sous-cutanée
- 24,5 g per os

II- Activité in vivo:

L'éventail d'activités est importante chez l'homme et on notera :

a) Destruction de cellules ciblées avec application dans traitement de tumeurs cancéreuses et en particulier dans le traitement des cancers du larynx, gorge, poumon.

Premier cas :

Cas d'un cancer inopérable d'une femme de 67 ans. Pour une posologie de 100g de poudre composée de rhizome dans 1 litre d'eau. Décoction pendant 2 heures à feu réduit couvert par un papier naturel. Traitement pendant 6 mois. Après rémission, un traitement d'entretien de 3 g de poudre de rhizome par jour est prescrit pour prévenir les métastases; On observe une rémission du cancer . Aucune métastase n'a apparu pendant 7 ans.

Deuxième cas :

Chien de 10 mois présentant des polypes nasales. Pour une posologie de 0,1g/kg/jour de poudre de rhizome d'Atractylis alba ou d'extrait administrée pendant 10 jours. La dose journalière est divisée en plusieurs petites doses croissantes et est administrée oralement à un chien plusieurs fois par jours. On observe une disparition totale de toute forme de cancer à la fin du traitement.

L'emploi en fumigation de filtre de cigarettes suivant le schéma 2, imbibé d'extrait alcoolique (2.2) à une dose de 2ml 3 à 4 fois par jours est un traitement curatif dans les cancers des bronches et de la gorge.

b) Action comme modulateur de l'activité cellulaire. On envisagera le traitement de la suractivité cellulaire dans le cas d'hyper-thyroïdie.

c) Activité immuno-stimulante :

L'extrait stimule le système immunitaire in vivo quand il est administré à l'animal, et il agit comme un agent immuno-

thérapeutique dans thérapie anti-cancéreuse. Cet adjuvant est plus efficace quand il est administré avec une dose optimale et une concentration optimale, comme de nombreux agents mitogéniques. L'extrait ajouté à de l'eau est administré à un lot de souris Après inoculation préalable intra-péritonéale de Sarcome. Après une période d'incubation on observe 40% de guérison. L' Iso-Atractyl (sous forme d'ester iso-amylque) contenu dans les extraits et autres dérivés de l'acide mandélique, provoquent un effet de stimulation locale du système immunitaire. Cependant, les effets sont significativement moins important que ceux obtenus à partir de l'extrait de la plante naturelle.

d) Utilisation comme anti-inflammatoire :

L'activité anti-inflammatoire de l'extrait à variété Atractylis Gummifera a été étudiée sur un lot de souris.

On a effectué des tests d'activités comparées du Phényl-butazone. On a pu observer la propriété des extraits ou du iso-carbo-atractyloside à résorber un oedème provoqué par injection de Carragénine à des rats. En effet une dose de 50 mg / kg de poudre composée per os présente le même pouvoir de résorption de l'oedème que 10 mg de Phényl-butazone per os.

L'équivalent pour un homme de 70 kg serait de 3,5 g.

III-Indications :

- Pathologies cancéreuses en particulier cancer du larynx, gorge, bronches.
- Maladies immuno-dépressive.
- Syndromes inflammatoires périphériques
- Hyper-thyroïdie.

IV-Utilisations :

1- Utilisation de l'extrait aqueux, de l'extrait alcoolique, l'extrait composé dans le traitement de pathologies cancéreuses à la posologie de 7g par jour, dose adaptable suivant l'affection.

2- Utilisation de l' extrait aqueux, alcoolique, ou composé sous forme de fumigation de cigarettes (schéma 2) dont le filtre (2.2) est imbibé de 2 ml d'extrait dans le traitement du cancer du poumon, du pharynx, larynx, de la gorge et des bronches à raison de 3 à 4 fumigations par jour.

3- Utilisation de l'extrait aqueux ou alcoolique ainsi que de l'extrait composé dans le traitement de pathologies immuno-dépressives sous forme de gélules, granules , comprimés, pilules d'extrait alcoolique, aqueux ou composé à la posologie de 4,5 g par jour d'extrait.

4- Utilisation de l'extrait aqueux, alcoolique ou composé dans le traitement de pathologie inflammatoire sous forme de gélules, granules, comprimés, pilules à la posologie de 3,5g par jour.

5- Traitement d'affections de type hyper-thyroïdien à la posologie de 1,5 g par jour d'extrait alcoolique ou aqueux.

V-Posologie :

Traitement standard chez l'homme de 70 kg: 1,5g à 7g par jour d'extrait pendant 10 jours consécutifs, soit en gélules, en comprimés, granules, pilules, fumigations, pour un traitement de fond de 15 jours à moduler suivant les affections.

VI-Contre-indication :

Il peut se produire lors du traitement une exagération passagère des troubles du malade lors des trois ou quatre premiers jours. Il suffit de diminuer les doses de moitié.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

VI- Revendications :

1-Médicament à base de plantes, caractérisé en ce que les plantes sont l'*Atractylis gummifera* et les variétés *alba*, *lyrata*, *ovata*, *humilis*, *cancellata* sous forme d'extraits:

- extrait aqueux
- extrait alcoolique
- extrait composé aqueux ou alcoolique.

2-Procédé de préparation de l'extrait aqueux liquide ou concentré entrant dans le médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à :

- Sécher les rhizomes

-Traiter à ébullition dans l'eau pour l'extrait aqueux pendant une heure environ.

-Filtrer la solution obtenue. On traitera une quantité de 2 à 10 kg de rhizomes pour 45l à 50l d'eau. L'extrait sera éventuellement évaporé suivant la concentration nécessaire afin de pouvoir entrer dans la composition de différentes formes d'administrations.

3-Procédé de préparation de l'extrait alcoolique liquide ou concentré entrant dans le médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à :

- Sécher les rhizomes.

-Traiter 2 à 10kg de rhizomes par 50 à 60l d'éthanol à reflux à une température inférieure à 42°C pendant 1 heure.

-Filtrer la solution alcoolique obtenue. On procédera éventuellement à la concentration de l'extrait si celui-ci est destiné à être incorporé dans des formes d'utilisations pharmaceutiques de fabrication courantes.

4-Procédé de fabrication de l'extrait composé aqueux entrant dans le médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à :

-Sécher, broyer puis pulvériser la composition suivante:

- | | | |
|-------------------------|-----------------------------|-----|
| . Panax Ginseng | (racines) | 15% |
| . Atractylis ovata T. | (rhizomes et racines) | 25% |
| . Zinziber | (racines et plante entière) | 35% |
| . Glycyrrhiza glabra L. | (tiges et branches) | 25% |

-Traiter 2 à 5 kg d'extrait sous forme de poudre par 45 à 50l d'eau à ébullition pendant environ 1 à 2 heures.

-Filtrer la solution obtenue et éventuellement concentrer afin d'obtenir les concentrations optimales permettant une inclusion dans les différentes formes pharmaceutiques d'utilisations courantes.

5-Procédé de fabrication de l'extrait composé alcoolique entrant dans le médicament selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à :

-Sécher, broyer, pulvériser 2 à 10kg de la composition suivante:

- | | | |
|-------------------------|-----------------------------|-----|
| . Panax Ginseng | (racine) | 15% |
| . Atractylis ovata T. | (rhizomes et racines) | 25% |
| . Zinziber | (racines et plante entière) | 35% |
| . Glycyrrhiza glabra L. | (tiges et branches) | 25% |

-Traiter 2 à 5 kg de poudre composée par 45 à 50l d'éthanol à reflux pendant 1 heure. La température ne doit pas excéder 42° C.

-Filtrer la solution obtenue. Cette solution sera plus ou moins concentrée pour permettre éventuellement son incorporation dans des formes pharmaceutiques usuelles.

5 6-Procédé de fabrication de l'iso-atractyloside à partir de rhizome d'Atractylis gummifera caractérisé en ce qu'il consiste à :

10 -Traiter le rhizome sous forme de poudre à la quantité d'environ 8 kg par un mélange de 100l de propanol et d'acétone (9 volumes d'acétone pour 1 volume de propanol) à une température ne dépassant pas 39°C.

-Traiter le filtrat obtenu par 55l d'un mélange acétone eau (1 volume d'acétone pour 1 volume d'eau).

15 -Réduire l'extrait par évaporation à pression réduite et à une température ne dépassant pas 39°C.

20 -Traiter celui-ci par 10l d'un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole (9 volumes de chloroforme pour 1 volume d'éther).

-Concentrer la phase aqueuse à 1l par évaporation à pression réduite et à une température n'excédant pas 39°C.

25 -Traiter la phase réduite par 300g de chlorure de potassium.

-Traiter le précipité obtenu par une solution de chlorure de potassium à 20%.

30 -Solubiliser le précipité dans de l'alcool à 85°C.

-Traiter le filtrat soluble dans l'alcool par concentration conduite à pression réduite et à une température n'excédant pas 39°C, jusqu'à la cristallisation de l'iso-carboxy-atractyloside sous forme potassique.

35 7-Procédé de fabrication de filtres imbibés d'extraits selon la revendication 1 destinés à être incorporés dans des cigarettes à usage thérapeutique, consistant à :

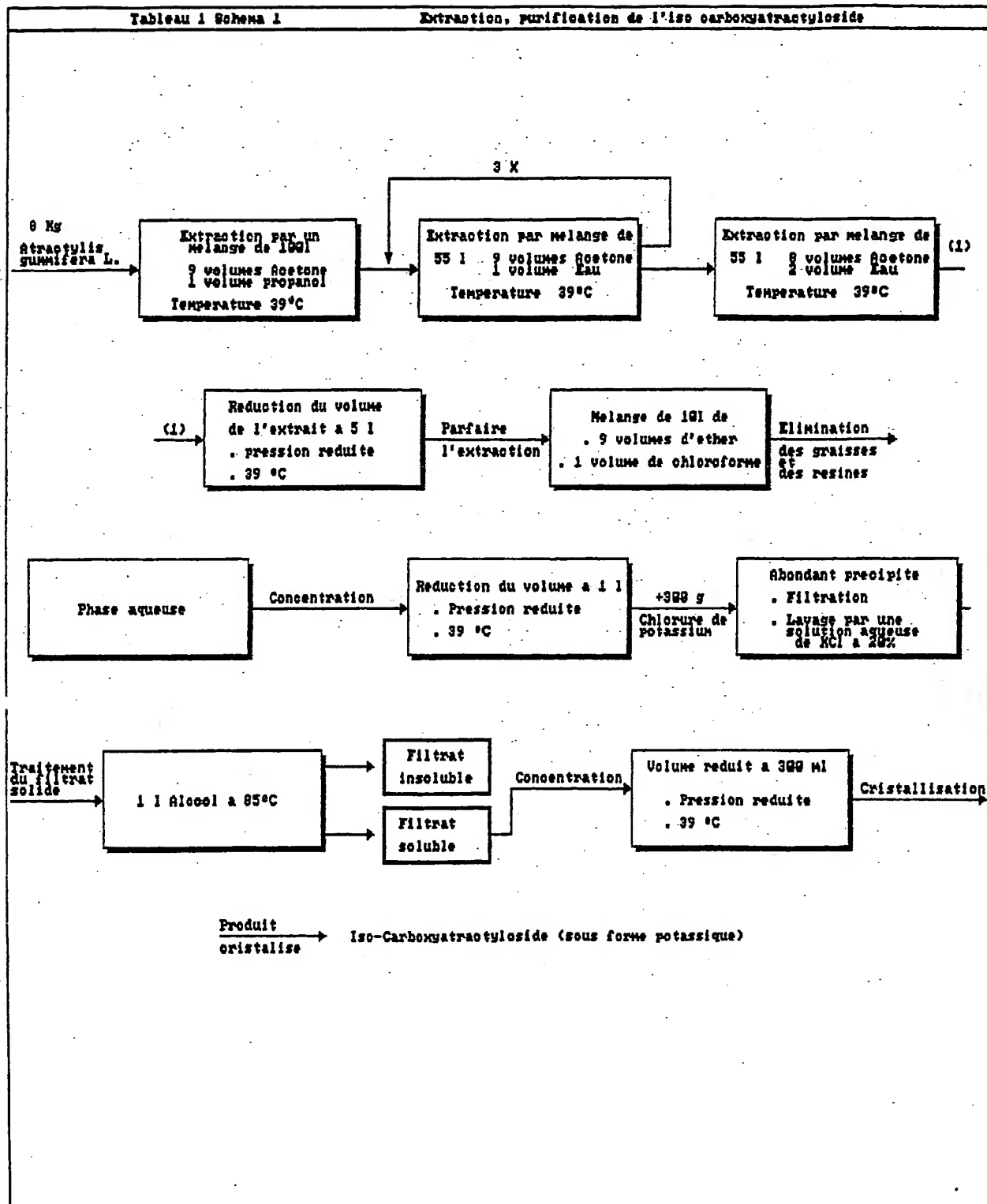
-Imbiber des filtres de cellulose de 1,6 cm³ de volume par 2ml d'extrait alcoolique.

-Evaporer le solvant à une température inférieure à 42°C et à pression réduite.

-Répéter le trempage et le séchage 3 à 4 fois.

Tableau I Schema 1

Extraction, purification de l'iso carboxyatractyloside



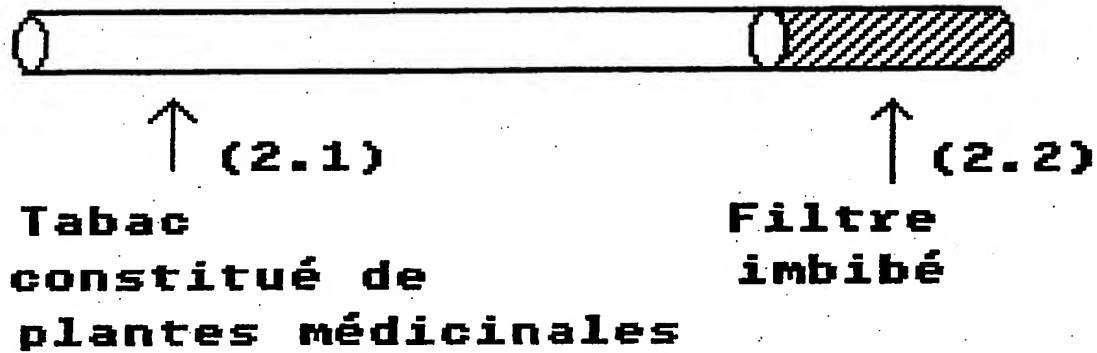


Schéma 2

BEST AVAILABLE COPY

